

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representation of  
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(10)中华人民共和国专利局

(11)公开号 CN 1052673A



## (12)发明专利申请公开说明书

(21) 申请号 89109562.4

(51) IntCl<sup>6</sup>

C07D407/14

(43) 公开日 1991年7月3日

(22)申请日 89.12.21

(21)申请人 中国科学院上海药物研究所

地址 上海市岳阳路319号

(22)发明人 李英 吴时祥 姜洪建  
朱梅英 朱远明(74)专利代理机构 中国科学院上海专利事务所  
代理人 费开连A61K 31/35  
// (C07D 407/14, 311:00, 311:00,  
307:00)

说明书页数: 18 附图页数:

(54)发明名称 一类含氮青蒿素衍生物合成及用途

(57)摘要

一类含氮青蒿素衍生物是由溴代或氯代青蒿素与胺类化合物在适当有机溶剂中缩合、分离而得，再与适合的有机酸或无机酸制得人体生理可接受的盐。经动物实验证明，它们具有比现有的水溶性青蒿素类抗疟药物稳定性好或疗效更佳的优点，且具有明显的局部麻醉作用，是一种较有前景的局部麻醉药物。

(BJ)第1456号

其特征在于：

(1) 二氢青蒿素溶于有机溶剂中，加入溴代或氯代醇，在催化下反应，得溴代青蒿素或氯代青蒿素。

(2) 溴代青蒿素或氯代青蒿素与胺类化合物在合适的有机溶剂中缩合反应。

(3) 含氯青蒿素与合适的酸制成人适合的盐。

5. 根据权利要求4所述制备方法其特征在于催化反应在甲苯、苯、氯仿、二氯甲烷、乙醚等有机溶剂中进行。

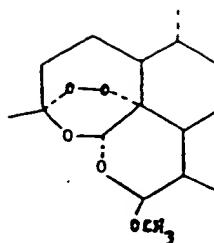
6. 根据权利要求5所述制备方法其特征在于催化反应在酸性条件下进行。

7. 根据权利要求4所述制备方法其特征在于溴化青蒿素与取代胺基在苯、甲苯、丙酮、氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃、二氧六环、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜等有机溶剂中进行。

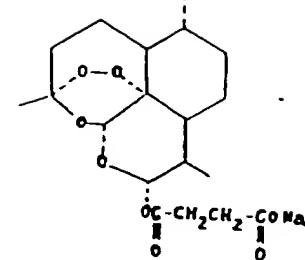
8. 根据权利要求4所述制备方法其特征在于制成适合人体生理可接受的盐，能与含氨基衍生物生成盐的有机酸、无机酸。

9. 根据权利要求1所述的一类含氯青蒿素衍生物及其它们的适合生理可接受的盐，其特征在于它们具有抗疟活性，用于治疗疟疾。

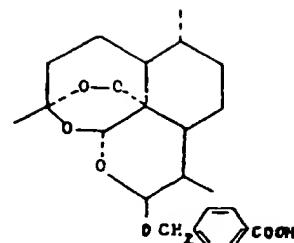
10. 根据权利要求1所述的一类含氯青蒿素衍生物及其它们适合生理可接受的盐，其特征在于具有局部麻醉作用，用于手术麻醉。



II



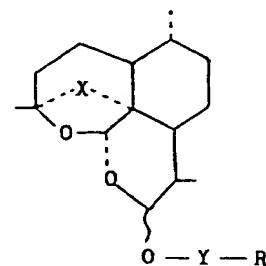
III



IV

据报道此化合物的钠盐水溶液比青蒿琥酯的钠盐水溶液稳定得多，在体外筛选和鼠疟筛选时 (*Plasmodium berghei*) 显示出比青蒿素与青蒿琥酯更佳的抗疟活性。

本发明是一类新型的具有生物活性的青蒿素衍生物 [V]，分子中含有碱性的胺基，与酸结合可制成水溶性的盐类。



其中  $X = -O-O-, -O-$

$Y = -(CH_2)_n, n = 2-5$

$R =$  取代胺基

15 mg/kg      局麻维持时间 150 分钟

SM 486 作椎管麻醉试验，同样显示它的麻醉效果高于普鲁卡因。

成年兔（重2 kg），戊巴比妥钠静脉麻醉（30 mg/kg）后，定向仪固定头部，暴露枕骨大孔，用针刺破硬脑膜，将PE-10型塑料管（24 cm）从枕骨大孔插入脊髓腰椎部位，外留塑料管长10厘米左右作注射用，并缝合皮肤，饲养三天后，用4号针通过塑料管注入0.4 ml SM 486（总量5 mg），兔的两下肢感觉运动随即消失，持续时间为80分钟，对照组用同剂量的普鲁卡因、麻醉持续时间为30分钟。

该类化合物的小鼠急性毒性比普鲁卡因、利多卡因低得多。

SM486      LD<sub>50</sub> 151 mg/kg (95%可信限139-163 mg/kg)

(小鼠iv)

SM481      LD<sub>50</sub> 287 mg/kg (95%可信限271-302 mg/kg)

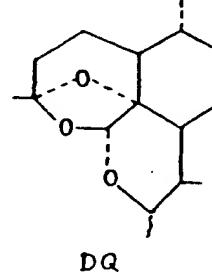
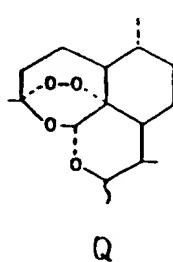
(小鼠ip)

表 III

| 化合物<br>编 号 | 结 构 式   | (10 mg/ml)<br>药 物 浓 度 | 局 麻 作 用      |                       |
|------------|---|-----------------------|--------------|-----------------------|
|            |   |                       | 开始时间<br>(分钟) | 局部麻醉作用<br>维 持 时 间(分钟) |
| SM-111     | Q-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N <sup>+</sup> (Me) <sub>2</sub>  | (M)                   | (0.32 ml)    | 5 20                  |
| SM-159     | Q-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N <sup>+</sup> (Me)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N <sup>+</sup> (Me) <sub>2</sub>                  | (M)                   | (0.32 ml)    | 5 25                  |
| SM-160     | Q-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N <sup>+</sup> (Me)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N <sup>+</sup> (Me) <sub>2</sub> | (M)                   | (0.32 ml)    | 30 45                 |
| SM-112     | Q-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N <sup>+</sup> (Me) <sub>2</sub>  | (D)                   | (0.32 ml)    | 5 60                  |
| SM-110     | Q-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N <sup>+</sup> (Me) <sub>2</sub>  | (M)                   | (0.32 ml)    | 5 25                  |
| SM-116     | Q-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N <sup>+</sup> (Me) <sub>2</sub>   | (M)                   | (0.32 ml)    | 5 130                 |
| SM-118     | DQ-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N <sup>+</sup> (Me) <sub>2</sub>   | (M)                   | (0.32 ml)    | 20 100                |
| SM-119     | DQ-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N <sup>+</sup> (Me) <sub>2</sub>  | (M)                   | (0.32 ml)    | 5 10                  |
| 对照 1       | 普鲁卡因  |                       | (0.32 ml)    | 5 30-40               |
| 对照 2       | 利多卡因  |                       | (0.32 ml)    | 5 30-40               |

从表III结果提示药物编号112和116在浓度11.0.32 ml 5分钟  
后开始有局部麻醉作用,持续时间分别为60分钟,130分钟,持续时  
间为对照组普鲁卡因及利多卡因的1-3倍.

表中Q和DQ分别代表以下结构式:



其中Y为 $(CH_2)_n$ ,  $n=2-5$ , R为取代胺基。青蒿素 $III$ 用钠硼氢或钾硼氢还原得二氢青蒿素 $VI$ （刘静明等，化学学报，1979，37(2)，129）。 $VI$ 又可用催化氢化或金属一一酸，（例锌粉—乙酸等），还原得脱氢二氢青蒿素 $IX$ （陈一心等，药学学报，1985，20(2)，105；1985，20(6)，470）。将 $VI$ 或 $IX$ 溶解于苯、甲苯、氯仿、二氯甲烷、乙醚等有机溶剂中，然后加入溴代或氯代醇，滴入少量的酸作为催化剂，需要时可稍加热反应混合物，以加速反应，待反应结束，加水洗涤几次，干燥，减压除去溶剂，残留物采用柱层析或重结晶方法纯化，得 $VIII$ 或 $X$ （虞佩琳等，药学学报，1985，20(5)，357）。将获得的 $VIII$ 或 $X$ 与胺类化合物，例 $NH_3$ ， $NH_2CH_3$ ， $NH_2C_2H_5$ ， $NH_2C_3H_7$ （n）， $NH_2C_3H_7$ （t）， $NH_2C_4H_9$ （n）， $NH_2C_4H_9$ （t）， $NH_2C_4H_9$ （t）， $NH_2C_5H_{11}$ （n）， $NH_2C_5H_{11}$ （t）， $N(CH_3)_2$ ， $HN(C_2H_5)_2$ ， $NH(C_3H_7)_2$ ， $NH(C_4H_9)_2$ ， $H_2N-\square$ ， $NH_2-\square$ ， $HN-\square$ ， $HN-\square O$ ， $HN-\square NR'$ ， $H_2N-CH(CH_3)CH_2-Ar$ ， $NH_2(CH_2)_2N(CH_3)_2$ ， $NH_2(CH_2)_3N(CH_3)_2$ 等在苯、甲苯、丙酮、氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃、二氯六环、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜等有机溶剂中，加热或封管加热反应，待反应完全后，减压蒸去溶剂，残余物用有机溶剂提取，如用醋酸乙酯、乙醚、氯仿、二氯乙烷等，水洗有机层，干燥，减压除去溶剂，得 $VIII$ 或 $X$ 粗品，再经柱层析纯化获得 $VIII$ 或 $X$ 的纯品。

将获得的 $VIII$ 或 $X$ 加入适合的酸例盐酸、磷酸、硫酸、草酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸、琥珀酸、水杨酸、对一甲苯磺酸、甲磺酸、醋酸、富马酸、马来酸、戊二酸、戊烯二酸、扁桃酸与胺能成适合人体生理可接受的盐的有机酸，无机酸制得相应的盐类。本发明用下列实施例进一步说明。

#### 实施例1. 制备 一溴代蒿丙醚（ $\beta$ 体）

将二氢青蒿素 $VI$ 1克溶于二氯甲烷20 ml中，加入一溴丙醇1克，搅拌下滴入数滴三氯化硼乙醚络合物，室温反应，用薄板层析检测，直至完全反应，反应混合物用水洗，干燥，蒸去溶剂，残余物用石油醚重结晶，得白色颗粒状结晶0.85克，产率60%，熔点83-85 C，产率60%。

$\lambda/e$  374, 376 ( $M^+$ ), 314, 316, 251, 222, 210, 123, 125

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ), 107, 109 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ )

实施例3.  $\beta$ -甲胺基-蒿乙醚( $\beta$ 体)

$\beta$ -溴代蒿乙醚465 mg, 加到含有3 ml甲胺水溶液(40%)的二氯六环中, 在氮气下, 加热反应( $50^\circ\text{C}$ 左右), 用薄层层析追踪, 待反应完毕, 减压除去溶剂和多余的甲胺水溶液, 残余物用氯仿溶解, 水洗, 饱和盐水溶液洗, 干燥, 蒸去溶剂, 残留物经硅胶柱层析, 洗脱液为丙酮: 酮酸乙酯(1:1), 得黄色油状物192 mg(产率47%).

$^1\text{H}$  NMR (100MHz  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

2.11 (1H, m, NH, 加 $\text{D}_2\text{O}$ 后消失)

2.42 (3H, s,  $\text{N-CH}_3$ )

2.73 (2H, m,  $-\text{CH}_2-\text{N}$ )

3.45, 3.93 (2H, m, m,  $-\text{OCH}_2-$ )

4.75 (1H, d,  $J=3.3$  Hz, 12-H)

5.35 (1H, s, 5-H)

IR (film), 3040 (N-H), 825, 880 (-O-O-)  $\text{cm}^{-1}$

将上述所得产物溶于溶剂中, 用草酸乙醇溶液中和, 即产生白色固体, 用乙醇重结晶, 得白色针状结晶的 $\beta$ -甲胺基-蒿乙醚草酸盐, 熔点 $175-175.5^\circ\text{C}$ .

元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_5 \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$

理论值 C 55.67 H 7.71 N 3.25

实验值 C 55.54 H 7.72 N 3.27

将 $\beta$ -甲胺基-蒿乙醚粗产品不经柱层直接加马来酸的乙醇溶液中和, 得马来酸盐的粗品(产率75.1%), 重结晶后得白色针状结晶, 熔点为 $147-8^\circ\text{C}$ (分解). 化合物编号SM

477.

$^1\text{H}$  NMR (100MHz  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ )

2.65 (3H, s,  $\text{N-CH}_3$ )

以上方法还可以制得  $\alpha$ -丙胺基蒿乙醚及它的盐,  $\beta$ -三甲胺基蒿乙醚( $\beta$ 体)及它的盐  $\beta$ -二乙胺基蒿乙醚( $\beta$ 体)及它的盐。

实例4: 制备  $\beta$ -[(2'-二甲胺基-乙胺基)蒿乙醚( $\beta$ 体)

1-溴代蒿乙醚500 mg, N-二甲基乙二胺3 ml, 三乙胺1ml溶于二氯六环(6 ml)中加热反应, 用薄层层析追踪, 待反应完全后, 除去溶剂, 得残留物, 进行柱层析, 溶剂系统: 乙酸乙酯/1:1, 分得纯品, 为黄色油状物354 mg (产率89%)。

$^1$ H NMR (100MHz  $CDCl_3$ ,  $\delta$ )

.16 (6H, s,  $N(CH_3)_2$ )  
.40-2.82 (4H, m,  $-NCH_2CH_2N-$ )  
.03 (1H, bs, H加重水后消失)  
.44 (2H, m,  $-CH_2N-$ )  
.52, 3.87 (2H, m, m,  $-O-CH_2-$ )  
.72 (1H, d,  $J=3.3$  Hz, 12-H)  
.24 (1H, s, 5-H)

$^2$ R (film), 3100-3700 (N-H), 825, 875  $cm^{-1}$  (-O-O-)

的马来酸盐熔点  $146-8^{\circ}C$ 。化合物编号459。

素分析  $C_{21}H_{38}N_2O_5 \cdot 2C_4H_4O_4$

理论值 C 55.22 H 7.35 N 4.44

实验值 C 54.95 H 7.35 N 4.27

此方法还可以制备  $\beta$ -[(3'-二甲胺基-丙胺基)蒿乙醚( $\beta$ 体)。它的马来酸盐熔点  $151-53^{\circ}C$  (产率85%)。化合物编号SM460。

$^1$ H NMR (100MHz  $D_2O$ ,  $\delta$ )

.78 (6H, s,  $N(CH_3)_2$ )  
.92-3.32 (6H, m,  $N-CH_2$ )  
.58, 3.92 (2H, m, m,  $-OCH_2-$ )

$^1\text{H}$  NMR (100MHz DMSO,  $\delta$ )

3.40 (8H, m,  N)

3.20 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{N}$ )

3.84 (2H, m, m,  $\text{OCH}_2$ )

4.6 (1H, d, 12-H)

5.2 (1H, s, 5-H)

6.18 (4H, s,  $\text{CH}=\text{CH}-$ )

IR (KBr)

2200-2800 ( $\text{N}^+\text{H}_2$ ), 1690 (C=O), 1620 (C=C), 1580 (N H<sub>2</sub>), 1470,

1360 (COO), 825, 870 (-O-O)  $\text{cm}^{-1}$

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 2C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

计算值 C 55.40 H 7.05 N 4.46

实验值 C 54.90 H 7.06 N 4.38

同法制得  $\beta$ -吗啉基丙乙醛 ( $\beta$  体) 及它的盐

按上法制备粗的  $\beta$ -吗啉基丙乙醛 ( $\beta$  体) 直接制成果酸盐, 熔点 171-3°C, (产率 92%). 化合物编号 SM472.

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>6</sub> C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

理论值 C 56.66 H 7.65 N 2.87

实验值 C 56.51 H 7.39 N 2.61

粗产品也可直接制成果酸盐, 熔点 158-160°C, (产率 90%). 化合物编号 SM485.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O,  $\delta$ )

0.99 (3H, d, J=3.0 Hz, 10-CH<sub>3</sub>)

1.01 (3H, d, J=4.4 Hz, 11-CH<sub>3</sub>)

1.48 (3H, s, 4-CH<sub>3</sub>)

4.72 (1H, d, J=3.4 Hz, 12-H)

5.33 (1H, s, 5-H)

粗产品直接制成马来酸盐用乙醇重结晶, 熔点 151-3°C, (产率76%), 化合物编号

SM 486.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\int$ )

0.99 (3H, d, J=7.4 Hz, 10- $\text{CH}_3$ )

1.00 (3H, d, J=5.8 Hz, 11- $\text{CH}_3$ )

1.47 (3H, s, 4- $\text{CH}_3$ )

2.14 (2H, m,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ )

3.34 (2H, m,  $\text{CH}_2-\text{N}(\text{O})$ )

3.30, 3.58 (4H, m,  $\text{N}(\text{O})$ )

3.57, 3.97 (2H, m,  $-\text{OCH}_2$ )

3.88, 4.18 (4H, m,  $\text{N}(\text{O})$ )

5.62 (1H, s, 5-H)

6.39 (2H, s,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ )

IR (KBr) 2100-2750 ( $\text{N}^+\text{H}$ ), 1710 (C=O), 1620 (C=C), 1580 ( $\text{N}^+\text{H}$ ), 1470, 1360 ( $\text{COO}^-$ ), 825, 875 (-O-O-)  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_6 \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

计算值 C 59.19 H 7.83 N 2.65

实验值 C 59.48 H 8.10 N 2.76

同样可制得各种盐。

同法可制得  $\beta$ -(2'-羟基乙酰基)蒿乙醛 ( $\beta$ 体), 它的马来酸盐熔点 140-142°C, 产率75%, 化合物编号 SM 490.

3.30, 3.60 (4H, m, m, 

3.49 (2H, t, J=5.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sup>(</sup> )

3.89, 4.15 (4H, m, m, 

3.99, 4.20 (2H, m, m, -OCH<sub>2</sub>-)

4.81 (1H, d, J=8.3 Hz, 12-H)

5.64 (1H, s, 5-H)

6.35 (2H, s, -CH=CH-)

IR (KBr)

3100-3700 (COOH), 2300-2800 (N<sup>+</sup>H), 1700 (C=O), 1580 (N<sup>+</sup>H),

1470, 1360 (COO<sup>-</sup>) cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>•C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

计算值 C 60.35 H 7.90 N 2.81

实验值 C 60.44 H 8.14 N 2.83